

2023年6月制訂(第2版)

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

臨床試驗排除肝臟酵素升高(ALT/AST > 2 x ULN)或總膽紅素 ≥ 1.5 x ULN的病人。因此，Lixiana[®]應謹慎使用於此族群(請參閱 3 與 11 節)。開始 Lixiana[®]治療前應進行肝功能檢測。

接受 Lixiana[®]治療超過 1 年的病人，建議定期監測肝功能。

6.7 腎功能不全

腎功能不全

相較於腎功能正常者，輕度(CrCl > 50 - 80 毫升/分鐘)、中度(CrCl : 30 - 50 毫升/分鐘)和重度(CrCl < 30 毫升/分鐘但並未接受透析)腎功能不全的受試者，其血漿曲線下面積(area under curve; AUC)會分別上升 32%、74%和 72%(劑量調降方式請見第 3 節)。

針對末期腎病的病人或正接受透析治療的病人，不建議使用 Lixiana[®](參見第 3 及 11 節)。

NVAF 病人的腎功能

相較於使用 warfarin 治療良好的病人，曾觀察到 Lixiana[®]在 CrCl 升高之病人有療效較低的趨勢(請參閱 12 節臨床試驗資料)。

腎功能的評估：所有病人應在開始治療與隨後臨床上有需要時監測 CrCl (請參閱 4-2 11 節)。

6.8 其他族群

血流力學不穩定 PE 病人或需要血栓溶解或肺栓塞切除術的病人

因為尚未建立 Lixiana[®]使用於下列臨床情況的安全性與療效，Lixiana[®]不建議作為替代傳統肝素用於血流力學不穩定的肺栓塞病人，或者可能接受血栓溶解或肺栓塞切除術的病人。

患有活動性癌症的病人

目前尚未建立 Lixiana[®]用於治療及/或預防活動性癌症病人 VTE 的療效與安全性。

抗磷脂質症候群(antiphospholipid syndrome, APLS)的病人

對於被診斷有抗磷脂質症候群之血栓病史的病人，不建議使用 direct acting oral anticoagulants (DOACs)，包括 edoxaban。相較於維生素 K 拮抗劑的治療，尤其對於 3 項抗磷脂試驗 (lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies 以及 anti-beta 2-glycoprotein I antibodies) 皆為陽性的病人，使用 DOACs 治療可能增加復發性血栓事件的比例。

7 交互作用

Lixiana[®]主要由上消化道(GI)吸收。因此，可增加胃排空速率與腸道蠕動的藥物或疾病，可能會降低 Lixiana[®]的溶解與吸收。

P 糖蛋白(P-gp)抑制劑

Lixiana[®]是 P 糖蛋白(P-gp) 外排運輸蛋白的受質。藥物動力學研究顯示，Lixiana[®]若與 cyclosporine、dronedarone、erythromycin、ketoconazole、quinidine 或 verapamil 等 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑併用，會導致 Lixiana[®]的血漿濃度上升。如 Lixiana[®]併用 cyclosporine、dronedarone、erythromycin 或 ketoconazole，必須將劑量調降成每日一次 30 毫克 (參見第 3 節)。

依據臨床資料，如 Lixiana[®]併用 quinidine、verapamil 或 amiodarone 則無需調降劑量(請參閱 3 節)。

2023年6月制訂(第9版)

目前未有 Lixiana[®]併用其他 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑包括 human immunodeficiency virus (HIV)蛋白酶抑制劑之研究。

Lixiana[®]不建議與下列 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑同時併用：

- Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir：尚無 Lixiana[®]與 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 交互作用之研究，但目前已知於併用 sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 時，Lixiana[®]活性代謝物之血中濃度會增加，因此不建議兩者同時併用。

與下列 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑併用時，Lixiana[®] 必須使用每日一次 30 毫克的劑量：

- Cyclosporine：同時使用單劑量 cyclosporine 500 毫克和單劑量 Lixiana[®] 60 毫克時，可使 Lixiana[®] 的 AUC 和 maximum serum concentration (C_{max}) 分別上升 73% 和 74%。
- Dronedaron：以每日兩次 dronedaron 400 毫克的劑量服用 7 天時，於第 5 天併用單劑量 Lixiana[®] 60 毫克，可使 Lixiana[®] 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 85% 和 46%。
- Erythromycin：以每日四次 erythromycin 500 毫克的劑量服用 8 天時，於第 7 天併用單劑量 Lixiana[®] 60 毫克，可使 Lixiana[®] 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 85% 和 68%。
- Ketoconazole：以每日一次 ketoconazole 400 毫克的劑量服用 7 天時，於第 4 天併用單劑量 Lixiana[®] 60 毫克，可使 Lixiana[®] 的 AUC 和 C_{max} 分別上升 87% 和 89%。

併用下列 P 糖蛋白(P-gp)抑制劑時的建議劑量為每日一次 Lixiana[®] 60 毫克：

- Quinidine：以每日一次 quinidine 300 毫克 (第 1 和第 4 天) 及每日三次 (第 2 和第 3 天) 的劑量服用時，於第 3 天併用單劑量 Lixiana[®] 60 毫克，可使 Lixiana[®] 的 24 小時 AUC 和 C_{max} 分別上升 77% 和 85%。
- Verapamil：以每日一次 verapamil 240 毫克的劑量服用 11 天時，於第 10 天併用單劑量 Lixiana[®] 60 毫克，可使 Lixiana[®] 的 AUC 和 C_{max} 皆上升約 53%。
- Amiodarone：合併給予每日一次 amiodarone 400 毫克與每日一次 Lixiana[®] 60 毫克會使 AUC 增加 40% 且使 C_{max} 增加 66%。此數據不具臨床上的顯著性。在 ENGAGE AF-TIMI 48 試驗中，併用和未併用 amiodarone 的受試者，其療效與安全性結果相近。

P 糖蛋白(P-gp)誘導劑

併用 Lixiana[®] 與 P 糖蛋白(P-gp)誘導劑 rifampicin 會降低 Lixiana[®] 的平均 AUC 與縮短半衰期，而可能減少其藥效學作用。併用 Lixiana[®] 與其他 P 糖蛋白(P-gp)誘導劑 (例如：phenytoin、carbamazepine、phenobarbital 或 St. John's Wort) 可降低 Lixiana[®] 血漿濃度。Lixiana[®] 應謹慎併用 P 糖蛋白(P-gp)誘導劑。

P 糖蛋白(P-gp)受質

Digoxin：於第 1 至第 14 日給予每日一次 Lixiana[®] 60 毫克時，若合併每日二次 digoxin 0.25 毫克 (第 8 與第 9 日) 與每日一次 0.25 毫克 (第 10 至第 14 日) 的多重每日劑量，可使 Lixiana[®] 的 C_{max} 上升 17%，而對穩定狀態下 AUC 或腎臟清除率則無顯著作用。在檢驗 Lixiana[®] 對於 digoxin PK 的作用時，digoxin 的 C_{max} 上升約 28%，而 AUC 則上升 7%。此項數據不具臨床相關性。Lixiana[®] 併用 digoxin 時，無須調整劑量。

抗凝血劑、抗血小板藥物、非類固醇消炎藥及選擇性血清素再回收抑制劑 (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs)/血清素-正腎上腺素再回收抑制劑 (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors; SNRIs)

抗凝血劑：由於出血風險會上升，因此不建議 Lixiana[®] 併用其他抗凝血劑 (參見第 4 節)。

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

已註解 [AC/1]: 依據衛授食字第 1111409066B 號函說明二新增，另 edoxaban 改以 Lixiana[®] 表示與仿單段落之產品名稱用法一致。

乙醯水楊酸(ASA)：ASA(100 毫克或 325 毫克)和 Lixiana[®]併用時，相較於單一服用任一種藥物的情況，會使出血時間延長。與高劑量乙醯水楊酸 (325 毫克)併用可使 Lixiana[®] 的穩定態 C_{max} 和 AUC 分別上升 35%和 32%。不建議 Lixiana[®]長期合併使用高劑量乙醯水楊酸 (325 毫克)。僅應在有醫療監測的情況下合併使用 Lixiana[®]與高於 100 毫克乙醯水楊酸的劑量。

在臨床試驗中允許受試者併用乙醯水楊酸(≤低劑量 100 毫克/日) 、其他抗血小板藥物與 thienopyridine 類藥物，雖然 Lixiana[®]與 warfarin 的組別結果相近，但抗凝劑併用乙醯水楊酸相較於未併用者約增加 2 倍的重大出血事件數目(參見第 5.1 節)。併用低劑量乙醯水楊酸 (≤100 毫克)並未影響 Lixiana[®]給予單一劑量後或穩定態的最高或總曝藥量。

血小板抑制劑：ENGAGE AF-TIMI 48 試驗曾經允許受試者併用單一服用 thienopyridine 類的藥物療法(例如 clopidogrel)，結果使得具有臨床意義的出血事件數目增加，但服用 Lixiana[®]時的出血風險仍低於服用 warfarin 時的出血風險(參見第 5.1 節)。

目前 Lixiana[®]與雙重抗血小板藥物或與血栓溶解劑併用之經驗仍相當有限。

非類固醇消炎藥：Naproxen 和 Lixiana[®]併用，相較於單一服用任一種藥物，可使出血的時間延長。Naproxen 對於 Lixiana[®]的 C_{max} 和 AUC 沒有任何影響。在臨床試驗中，併用非類固醇消炎藥可使具有臨床意義的出血事件數目增加。因此長期服用非類固醇消炎藥之病人不建議併用 Lixiana[®]。

SSRIs/SNRIs：併用 SSRIs 或 SNRIs 與其他抗凝血劑一樣，可能存在增加病人出血的風險，因為它們被報導會對血小板造成影響(參見 5.1 節)。

Lixiana[®]對其他藥物的影響

對於併用之 digoxin，Lixiana[®]可使其 C_{max} 上升 28%，但不影響其 AUC。Lixiana[®]對於 quinidine 的 C_{max} 和 AUC 沒有影響。

對於併用之 verapamil，Lixiana[®]可使其 C_{max} 和 AUC 分別下降 14%和 16%。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料摘要

Lixiana[®]的安全性係依據兩個第三期試驗(21,105 名 NVAf 及 8,292 名 VTE (DVT 和 PE) 病人)，以及上市後經驗。

與 edoxaban 治療相關最常見的不良反應是流鼻血(7.7%)、血尿(6.9%)和貧血(5.3%)。

出血可發生於任何部位，且可能相當嚴重、甚至致命(參見第 5.1 節)。

不良反應列表

表 3 之不良反應來自於兩個第三期樞紐試驗的 VTE 及 NVAf 病人以及上市後階段(post-marketing setting)發現之不良反應。各項不良反應是依據系統器官類別(system organ class; SOC)及發生率區分，並採用下列慣用語：極常見(≥ 1/10)、常見(≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000 至 < 1/100)、罕見(≥ 1/10,000 至 < 1/1,000)、極罕見(< 1/10,000)。

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

表 3: 治療非瓣膜性心房纖維顫動及靜脈堵塞時發生的不良反應列表

| 系統器官類別 | 發生率 |
|---------------------------------|-----|
| 血液和淋巴系統疾病 | |
| 貧血 | 常見 |
| 血小板減少症 | 不常見 |
| 免疫系統疾病 | |
| 過敏 | 不常見 |
| 過敏性反應(Anaphylactic reaction) | 罕見 |
| 過敏性水腫 | 罕見 |
| 神經系統疾病 | |
| 頭暈 | 常見 |
| 頭痛 | 常見 |
| 腦出血 | 不常見 |
| 蜘蛛網膜下腔出血 | 罕見 |
| 眼睛疾病 | |
| 結膜/鞏膜出血 | 不常見 |
| 眼內出血 | 不常見 |
| 心臟疾病 | |
| 心包膜出血 | 罕見 |
| 血管疾病 | |
| 其他出血 | 不常見 |
| 呼吸系統、胸腔及縱膈疾病 | |
| 流鼻血 | 常見 |
| 咳血 | 不常見 |
| 胃腸道疾病 | |
| 腹痛 | 常見 |
| 下消化道出血 | 常見 |
| 上消化道出血 | 常見 |
| 口腔/咽部出血 | 常見 |
| 噁心 | 常見 |
| 後腹腔出血 | 罕見 |
| 肝膽疾病 | |
| 血中膽紅素增加 | 常見 |
| γ 麩胺醯轉移酶(gamma GT)增加 | 常見 |
| 血中鹼性磷酸酶(alkaline phosphatase)增加 | 不常見 |
| 轉胺酶增加 | 不常見 |
| 皮膚及皮下組織疾病 | |
| 皮膚軟組織出血 | 常見 |
| 皮疹 | 常見 |
| 搔癢 | 常見 |
| 蕁麻疹 | 不常見 |
| 肌肉骨骼及結締組織疾病 | |
| 肌肉內出血(未發生腔室症候群) | 罕見 |
| 關節內出血 | 罕見 |
| 腎臟及泌尿系統疾病 | |
| 肉眼可見之血尿/尿道出血 | 常見 |
| 生殖系統及乳房疾病 | |

2023年6月制訂(第2版)

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

| | |
|-------------------|-----|
| 陰道出血 ¹ | 常見 |
| 一般性疾患及用藥部位狀況 | |
| 穿刺處出血 | 常見 |
| 檢查 | |
| 肝功能檢驗值異常 | 常見 |
| 傷害、中毒及治療併發症 | |
| 手術部位出血 | 不常見 |
| 硬膜下出血 | 罕見 |
| 治療相關出血 | 罕見 |

¹ 計算通報率時是以臨床試驗中的女性族群作為分母。陰道出血的通報在未滿 50 歲的女性中相當常見，但在超過 50 歲的女性中則不常見。

特定不良反應的說明

出血後貧血

由於 Lixiana[®] 的藥理作用機轉，使用時可能會增加任何組織或器官有較高的潛在或明顯出血風險，而引起出血後貧血。臨床徵象、症狀與嚴重程度(包括死亡)會因出血及/或貧血的部位及嚴重度或程度而有所不同(請參閱 9 節)。在臨床研究中，觀察到長期使用 Lixiana[®] 發生粘膜出血(例如：流鼻血、胃腸道出血、生殖泌尿道出血)與貧血之情形，相較於 VKA 治療發生比率偏高。因此，除了充分的臨床監測，在適當的情況下，可進行有關血紅素/血球容積比的實驗室檢測，以偵測潛在出血。特定病人族群可能有較高的出血風險，例如：控制不佳的嚴重高血壓病人及/或合併接受會影響止血作用治療的病人(請參閱 5.1 節)。經期出血可能會增加及/或延長。出血併發症可能包括無力、蒼白、頭暈、頭痛或原因不明腫脹、呼吸困難與原因不明休克。

Lixiana[®] 曾通報發生的已知嚴重出血併發症包括腔室症候群與因灌流不足引起的腎衰竭。因此，在為接受抗凝血治療的病人進行評估時，均應考量出血的可能性。

8.2 臨床試驗經驗

請參閱 8.1 節。

8.3 上市後經驗

疑似不良反應的通報

在藥品獲准上市後，疑似不良反應的通報相當重要。這能讓藥品的效益/風險特性持續受到監測。醫護人員應對任何疑似不良反應，透過國家的通報系統進行通報。

9 過量

Lixiana[®] 用藥過量時可引起出血。目前服用藥物過量的案例數仍相當有限。

目前 Lixiana[®] 並無可拮抗其藥效作用的專一特定解毒劑。

Lixiana[®] 藥物過量時可考慮早期給予活性碳，以減少吸收。由於使用活性碳減少 Lixiana[®] 吸收的作法尚未於 Lixiana[®] 研發中進行特別研究，因此，此項建議是依據藥物過量的標準治療與相似成分的現有資料所提出。

出血的處置

2023年6月制訂(第9版)

若接受 Lixiana[®] 的病人發生出血併發症，應延後給予下個 Lixiana[®] 劑量，或在適當的情況下停止治療。Lixiana[®] 的半衰期約為 10 至 14 小時(請參閱 11 節)。應依據出血的嚴重程度與部位進行不同的處置。可在需要時進行適當的症狀性治療，例如 mechanical compression(例如：嚴重流鼻血)、手術止血、液體補充與血流力學支持、血液製品(依據相關的貧血或凝血障礙給予紅血球濃厚液或新鮮冷凍血漿)或血小板。

在無法以輸血或止血處置的危及生命出血情況，給予 4 因子凝血酶原複合濃縮劑(4-factor prothrombin complex concentrate (PCC)) 50 IU/公斤曾顯示可在完成輸注後 30 分鐘逆轉 Lixiana[®] 作用。

亦可考慮使用重組第 VIIa 因子(r-FVIIa)治療。然而，此產品使用於接受 Lixiana[®] 病人的臨床經驗有限。

在重大出血時，應依據當地情況考慮尋求專家諮詢。

預期 Protamine sulfate 與維生素 K 不會影響 Lixiana[®] 的抗凝血活性。

目前並無 Lixiana[®] 接受者使用抗纖維蛋白溶解劑(tranexamic acid、aminocaproic acid)的經驗。也無 Lixiana[®] 接受者使用全身性止血劑(desmopressin、aprotinin)的經驗及科學理論基礎(scientific rationale)。由於 Lixiana[®] 的血漿蛋白結合率高，預期無法以透析排除。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Lixiana[®] 是一種具有高度選擇性、直接且可逆之第 Xa 凝血因子(FXa)抑制劑；FXa 為凝血連鎖反應最終共同路徑(final common pathway)中的絲胺酸蛋白酶。Lixiana[®] 可抑制游離態 FXa，以及凝血酶原酶(prothrombinase)的活性。凝血連鎖反應中的 FXa 若受到抑制，可減少凝血酶(thrombin)的生成、延長凝血時間，並降低血栓形成的風險。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：抗血栓藥物，直接凝血因子 Xa 抑制劑(direct factor Xa inhibitor)；ATC 碼：B01AF03

藥效學效果

Lixiana[®] 可在 1 - 2 小時內迅速產生藥效，並產生相對應的 Lixiana[®] 曝露量 (C_{max})。以抗第 Xa 凝血因子(anti-FXa assay)活性分析法測出的藥效學效果具有可預測的特性，Lixiana[®] 的劑量和濃度具有相關性。由於可抑制 FXa，因此 Lixiana[®] 亦可延長凝血時間，例如凝血酶原時間(Prothrombin time; PT)及活化部分凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time; aPTT)。在上述凝血檢測上觀察到的變化預期可於治療劑量下出現，但這些變化幅度不大且有高度的變異性，在 Lixiana[®] 抗凝血效果的監測上並無用處。

由 rivaroxaban、dabigatran 或 apixaban 轉換為 Lixiana[®] 時對凝血指標造成的影響

在臨床藥理學研究中，健康受試者曾服用每日一次 rivaroxaban 20 毫克、每日兩次 dabigatran 150 毫克、或每日兩次 apixaban 5 毫克，且均於第 4 天服用單一劑量 Lixiana[®] 60 毫克進行研究。該試驗測量凝血酶原時間(Prothrombin time; PT)和其他凝血生物標記(如抗第 Xa 凝血因子活性、aPTT)所受到的影響。結果在第 4 天轉換成 Lixiana[®] 之後，該試驗測量凝血酶原時間(Prothrombin time; PT)與服用 rivaroxaban 和 apixaban 的第 3 天相同，在 dabigatran 方面，則觀察到曾接受 dabigatran 治療者在接受 Lixiana[®] 後表現出較單獨接受 Lixiana[®] 後有較長的活化部分凝血活酶時間(activated partial thromboplastin time; aPTT)。其原因被認為是由 dabigatran 治療的殘留效應所致，然而，此情況並未造成出血

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

2023年6月制訂(第2版)

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

時間延長。

根據上述資料，從這些抗凝血劑轉換成 Lixiana[®]時，開始服用第一劑 Lixiana[®]的時間可落在前一種抗凝血劑的原訂下一劑服用時間(參見第 3.1 節)。

10.3 臨床前安全性資料

根據安全藥理學、重覆給藥毒性、基因毒性、致癌潛力或光毒性等傳統研究的結果，非臨床資料顯示此藥對人體並無特殊危害。

生殖毒理學

於較高劑量下 Lixiana[®]會在大鼠和兔子身上引起陰道出血，但對於親代雌大鼠的生殖表現並無影響。

在大鼠中，並未觀察到藥物對雄鼠或雌鼠生育力的影響。

在動物生殖研究中，於 200 毫克/公斤的劑量下(根據總體表面積[毫克/平方公尺]換算，約為 60 毫克/日之最大建議人體劑量(maximum recommended human dose; MRHD)的 65 倍)，可發現兔子身上出現膽囊變異的發生率有上升現象。在大鼠和兔子身上，分別在 300 毫克/公斤/日(約為 MRHD 的 49 倍)及 200 毫克/公斤/日(約為 MRHD 的 65 倍)的劑量下會有著床後流產案例增加的現象。對兔子給予 600 毫克/公斤/日(約為 MRHD 的 195 倍)會使胎兒的骨骼變異增加。

在泌乳中的大鼠身上，Lixiana[®]會分泌至乳汁中。

在懷孕大鼠的藥物分佈試驗中，Lixiana[®]會穿透胎盤而分佈到胎兒組織中。

11 藥物動力學特性

吸收

Lixiana[®]在人體吸收時，最高血漿濃度約在 1-2 小時內達到。絕對生體可用率約為 62%。各種食物提高最高曝露量的程度不一，但對於總曝露量的影響不大。在 ENGAGE AF-TIMI 48 和 Hokusai-VTE 等試驗中，Lixiana[®]是在搭配食物或未搭配食物的條件下使用。在 pH 值 ≥ 6.0 的條件下，Lixiana[®]的溶解度甚低。然而併用質子幫浦抑制劑，不會對 Lixiana[®]的曝露量造成顯著影響。

在一項針對 30 名健康受試者的研究中，將 60 毫克 edoxaban 錠劑壓碎後混和於蘋果泥中口服使用，或將其懸浮於水中經鼻胃管給藥，其平均 AUC 及 C_{max} 皆具相同之生體可用率。鑒於 edoxaban 具可預測且與劑量成比例的藥物動力學特性，此研究之生體可用率結果亦可能適用於較低劑量之 edoxaban。

分佈

藥物的分佈屬於雙相分佈。分佈體積為 107±19.9 升。

體外試驗下與血漿蛋白的結合率約為 55%。在每日一次的用藥頻率下，Lixiana[®]不會產生具有臨床意義的累積現象(累積比: 1.14)。穩定態濃度可於 3 天內達成。

生物轉化

原型 Lixiana[®]為血漿內的主要型態。Lixiana[®]的代謝途徑包括水解(由羧酸酯酶 1)、結合(conjugation)或氧化(由 CYP3A4/5 執行)(<10%)。Lixiana[®]共有三種活性代謝物，其主要代謝產物(M-4)；經由水解生成仍具有活性，但在健康受試者中，佔原藥物曝露量的不到 10%。其他代謝產物的曝露量則不到 5%。Lixiana[®]為外排出轉輸蛋白 P-糖蛋白(P-gp)的受質，而非攝入轉輸蛋白(例如有機陰離子轉輸蛋白多肽 OATP1B1、有機陰離子 OAT1

或 OAT3 或有機離子轉輸蛋白 OCT2) 的受質。其活性代謝物為 OATP1B1 的受質。

排除

在健康受試者中，總清除率估計為 22 ± 3 升/小時；50% 是經由腎臟排出 (11 升/小時)。腎臟所排出的量約佔服用劑量的 35%。其他藥量的清除方式則為代謝作用以及膽道/腸道的排泄作用。經口服的半衰期($t_{1/2}$)為 10 - 14 小時。

線性/非線性

在健康受試者中，從 15 毫克到 60 毫克的劑量，Lixiana[®]具有大致上與劑量呈正比的藥物動力學特性。

特殊族群

老年病人

在第三期樞紐性臨床試驗 ENGAGE AF-TIMI 48 的族群藥物動力學分析中，將腎功能及體重納入考量後，可發現年齡對 Lixiana[®] 的藥物動力學特性並無額外臨床上顯著的影響。

腎功能不全

相較於腎功能正常者，輕度($\text{CrCl} > 50 - 80$ 毫升/分鐘)、中度($\text{CrCl} : 30 - 50$ 毫升/分鐘)和重度($\text{CrCl} < 30$ 毫升/分鐘但並未接受透析治療)腎功能不全的受試者，其血漿 AUC 會分別上升 32%、74% 和 72%。在腎功能不全病人中，Lixiana[®] 代謝物分布不同，會形成較多量的活性代謝物。

不論腎功能如何，Lixiana[®] 血漿濃度與抗第 Xa 因子活性間均存在線性關係。

末期腎病且正接受腹膜透析的受試者，其總曝露量會比健康受試者高出 93%。

族群藥物動力學模型顯示，重度腎功能不全($\text{CrCl} : 15 - 29$ 毫升/分鐘)病人的曝露量約為腎功能正常者的兩倍。

依據 CrCl 分類的抗第 Xa 因子活性

以下表 4 為各適應症依據 CrCl 分類的 Lixiana[®] 抗第 Xa 因子活性。

表 4：依據肌酸酐清除率分類的 Lixiana[®] 抗第 Xa 因子活性

| Lixiana [®] 劑量 | CrCl (毫升/分鐘) | Lixiana [®] 給藥後的抗第 Xa 因子活性(IU/mL) ¹ | Lixiana [®] 給藥前的抗第 Xa 因子活性(IU/mL) ² |
|-------------------------|-----------------------|---|---|
| 中位數 [範圍 2.5 - 97.5%] | | | |
| 預防中風與全身性栓塞：NVAf | | | |
| 30 毫克 QD | ≥ 30 至 ≤ 50 | 2.92 [0.33 - 5.88] | 0.53 [0.11 - 2.06] |
| 60 毫克 QD* | > 50 至 ≤ 70 | 4.52 [0.38 - 7.64] | 0.83 [0.16 - 2.61] |
| | > 70 至 ≤ 90 | 4.12 [0.19 - 7.55] | 0.68 [0.05 - 2.33] |
| | > 90 至 ≤ 110 | 3.82 [0.36 - 7.39] | 0.60 [0.14 - 3.57] |
| | > 110 至 ≤ 130 | 3.16 [0.28 - 6.71] | 0.41 [0.15 - 1.51] |
| | > 130 | 2.76 [0.12 - 6.10] | 0.45 [0.00 - 3.10] |

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

2023年6月制訂(第9版)

已刪除: 2

已刪除: 5

已刪除: 8

| 治療 DVT、治療 PE 與預防 DVT 與 PE (VTE) | | | |
|---------------------------------|------------|-----------------------|-----------------------|
| 30 毫克 QD | ≥30 至≤50 | 2.21 [0.14 – 4.47] | 0.22 [0.00 – 1.09] |
| 60 毫克 QD ¹ | >50 至≤70 | 3.42 [0.19 – 6.13] | 0.34 [0.00 – 3.10] |
| | >70 至≤90 | 2.97 [0.24 – 5.82] | 0.24 [0.00 – 1.77] |
| | >90 至≤110 | 2.82 [0.14 – 5.31] | 0.20 [0.00 – 2.52] |
| | >110 至≤130 | 2.64 [0.13 – 5.57] | 0.17 [0.00 – 1.86] |
| | >130 | 2.39 [0.10 – 4.92] | 0.13 [0.00 – 2.43] |

¹ ≤60 公斤的低體重者或併用特定 P-糖蛋白(P-gp)抑制劑者將劑量降低至 30 毫克

² 給藥後相當於 C_{max} (於給予 Lixiana[®]後 1-3 小時收集給藥後檢體)

³ 給藥前相當於 C_{min}

儘管 Lixiana[®]治療無需定期監測，在 Lixiana[®]曝藥量可協助進行臨床決定的特別情況下，仍可採用校正後的抗第 Xa 因子活性定量法來估計抗凝血作用，例如：過量與緊急手術(請同時參閱 5.1 節)。

血液透析

一次為期 4 小時的血液透析療程可使 Lixiana[®]總曝露量下降不到 9%。

已刪除: 5

肝功能不全

與相對應的健康對照組比較，輕度或中度肝功能不全病人的藥物動力學特性和藥效學特性與之相當。Lixiana[®]尚未有用於重度肝功能不全病人的研究(參見第 3 節)。

性別

在第三期臨床試驗 ENGAGE AF-TIMI 48 的族群藥物動力學分析中，將體重納入考量後，可發現性別對於 Lixiana[®]的藥物動力學特性並無額外臨床上顯著的影響。

族群

在臨床試驗 ENGAGE AF-TIMI 48 的族群藥物動力學分析中，可發現亞洲病人和非亞洲病人的尖峰及總曝露量相近。

體重

在臨床試驗 ENGAGE AF-TIMI 48 的族群藥物動力學分析中，相較於體重中位數較高(84 公斤)的病人，體重中位數較低(55 公斤)的病人，其 C_{max} 和 AUC 分別高出 40%和 13%。在第三期臨床試驗中(涵蓋非瓣膜性心房纖維顫動及靜脈栓塞兩種適應症)，體重 ≤60 公斤的病人服用劑量減半的 Lixiana[®]，結果療效與 warfarin 相近但出血事件較少。

藥物動力學/藥效學關係

PT(Prothrombin time)、INR、aPTT(activated partial thromboplastin time)和抗第 Xa(anti-Factor Xa)凝血因子活性均與 Lixiana[®]濃度呈現線性相關。

12 臨床試驗資料

預防中風及全身性栓塞

針對心房纖維顫動的 Lixiana® 臨床試驗計畫，其目的是在具有中至高度中風及全身性栓塞風險的非瓣膜性心房纖維顫動(Non-Valvular Atrial Fibrillation; NVAf)病人中，證明兩種劑量組別的 Lixiana® 相較於 warfarin 在預防中風和全身性栓塞事件(systemic embolic events; SEE)上的療效及安全性。

在 ENGAGE AF-TIMI 48 樞紐試驗中(此為一項事件驅動、第三期、多中心、隨機、雙盲、雙虛擬、平行分組試驗)，21,105 名平均鬱血性心衰竭、高血壓、年齡大於 75 歲、糖尿病、中風(CHADS₂)分數為 2.8 分的受試者被隨機分配至每日一次 Lixiana® 30 毫克治療組，或每日一次 Lixiana® 60 毫克治療組或 warfarin 組。兩個 Lixiana® 治療組中的受試者若滿足下列一項或多項臨床因子，需將其劑量減半：中度腎功能不全(CrCl: 30-50 毫升/分鐘)、體重偏低(≤ 60 公斤)，或併用特定 P 糖蛋白抑制劑(verapamil、quinidine、dronedaron)。

主要療效評估指標是由中風和 SEE 所組成的複合式指標。次要療效評估指標包括：由中風、SEE 及心血管(CV)死亡事件組成的複合式指標；重大不良心血管事件(major adverse cardiovascular event; MACE)，是由非致命心肌梗塞(MI)、非致命中風、非致命全身性栓塞事件(systemic embolic events; SEE)及因心血管(CV)成因或出血所引起的死亡事件組成的複合式指標；及由中風、SEE 和所有成因死亡事件所組成的複合式指標。

Lixiana® 60 毫克及 30 毫克治療組的試驗藥物治療時間中位數皆為 2.5 年。Lixiana® 60 毫克及 30 毫克治療組的試驗追蹤時間中位數皆為 2.8 年。60 毫克和 30 毫克治療組的治療人數中位數分別為 15,471 人/年和 15,840 人/年；而 60 毫克和 30 毫克治療組的追蹤人數中位數則分別為 19,191 人/年和 19,216 人/年。

在 warfarin 組中，TTR (維持於治療範圍內 INR 2.0 至 3.0 的時間)中位數為 68.4%。

療效主要分析目的在於證明 Lixiana® 相較於 warfarin 對於修正後意向治療(modified intention to treat; mITT)族群在治療期間或最後一劑後 3 日內首次中風或 SEE 上的不劣性。有關中風或 SEE 的主要療效指標，Lixiana® 60 毫克表現出對於 warfarin 的不劣性(hazard ratio; HR) 97.5% CI 上限低於事先限定的不劣性臨界值 1.38)(表 5)。

表 5：ENGAGE AF-TIMI 48 研究的中風與 SEE(mITT，治療期)

| 主要指標 | Lixiana® 60 毫克 (含劑量降低至 30 毫克者) (N = 7,012) | Warfarin (N = 7,012) |
|--------------------------|--|-------------------------|
| 首次中風/SEE ^a | | |
| n | 182 | 232 |
| 事件發生率(%/yr) ^b | 1.18 | 1.50 |
| HR (97.5% CI) | 0.79 (0.63, 0.99) | |
| 不劣性 P 值 ^c | <0.0001 | |
| 首次缺血性中風 | | |
| n | 135 | 144 |
| 事件發生率(%/yr) ^b | 0.87 | 0.93 |
| HR (95% CI) | 0.94 (0.75, 1.19) | |